



TITLE:

模倣される病——神経回路の病的遷移

AUTHOR(S):

畑中, 悠佑; 上村, 紀仁; 生野, 真嗣; 奥田, 真也

CITATION:

畑中, 悠佑 ...[et al]. 模倣される病——神経回路の病的遷移. 京都大学アカデミックデイ2016: ポスター/展示 2016

ISSUE DATE:

2016-09-18

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/216774>

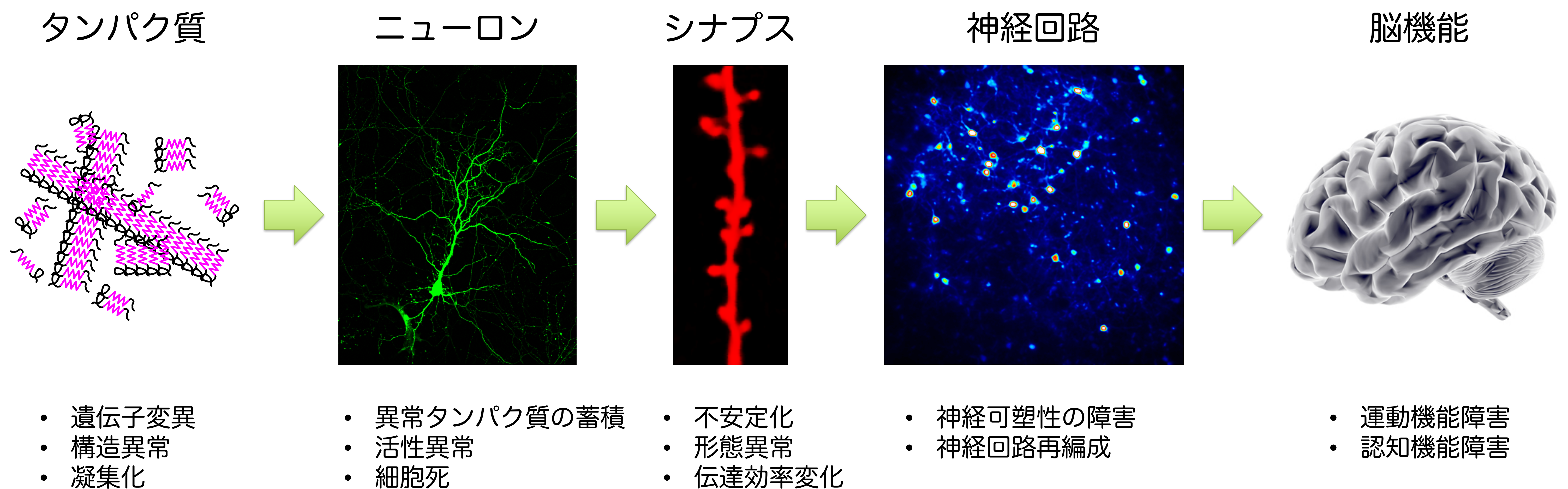
RIGHT:

模倣される病——神経回路の病的遷移

京都大学大学院医学研究科臨床神経学

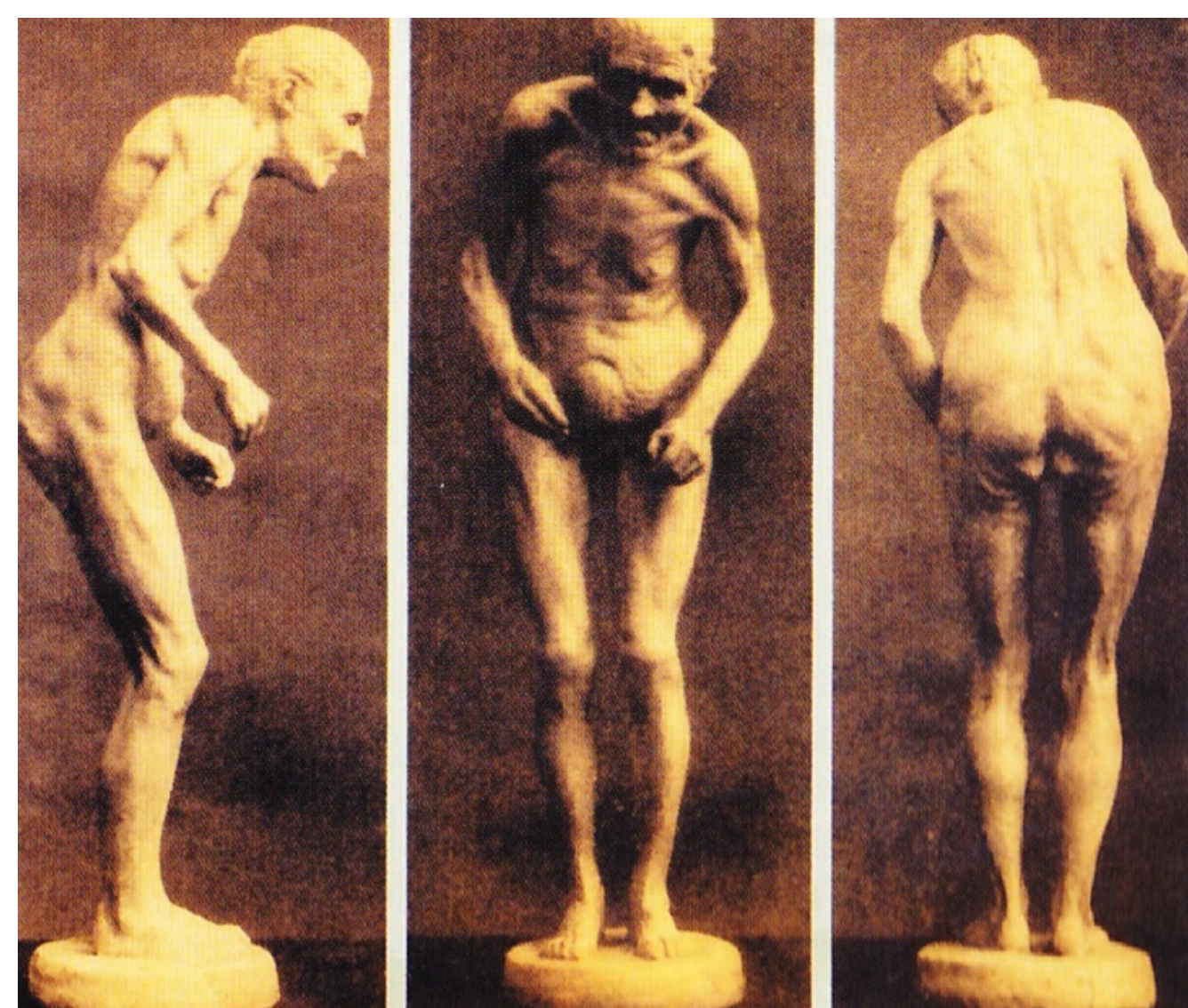
畑中悠佑, 上村紀仁, 生野真嗣, 中西悦郎, 奥田真也, 澤村正典, 高橋良輔

脳神経回路の構造とその破綻



パーキンソン病

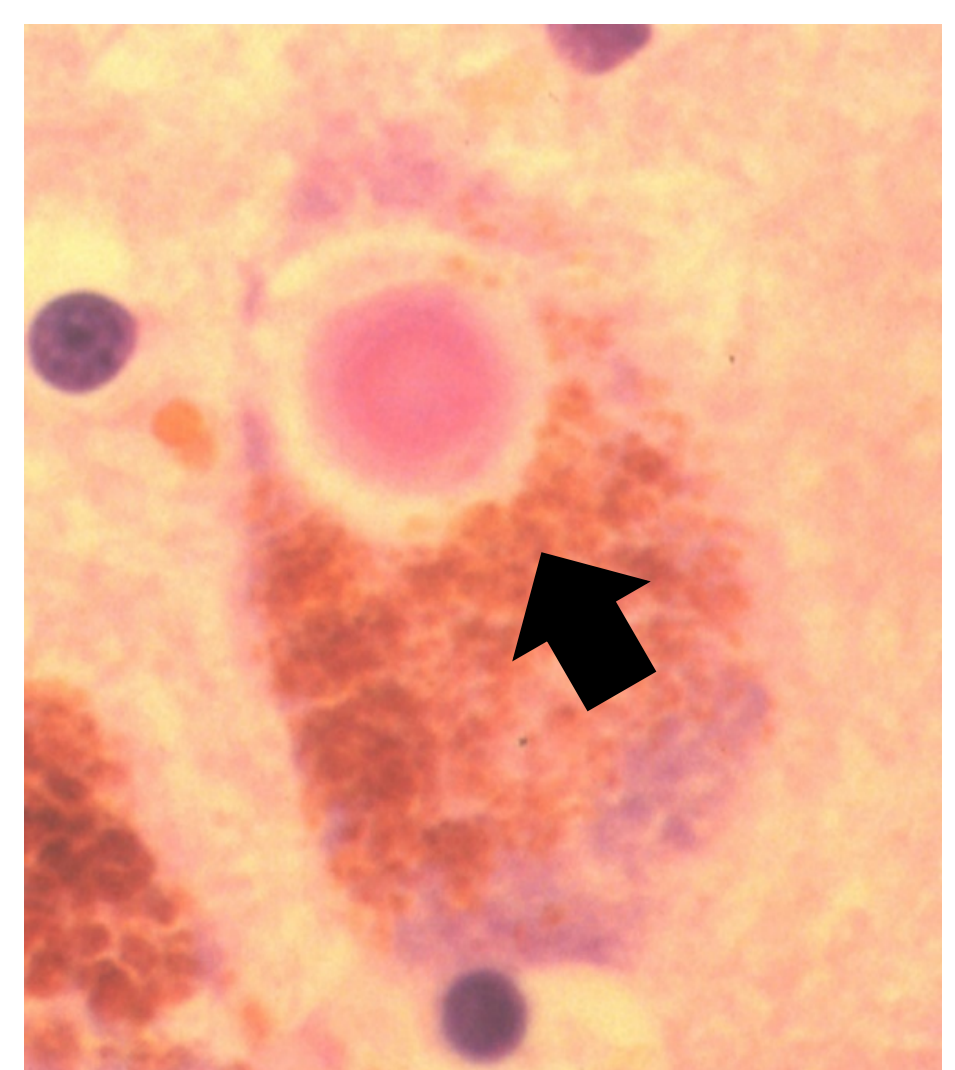
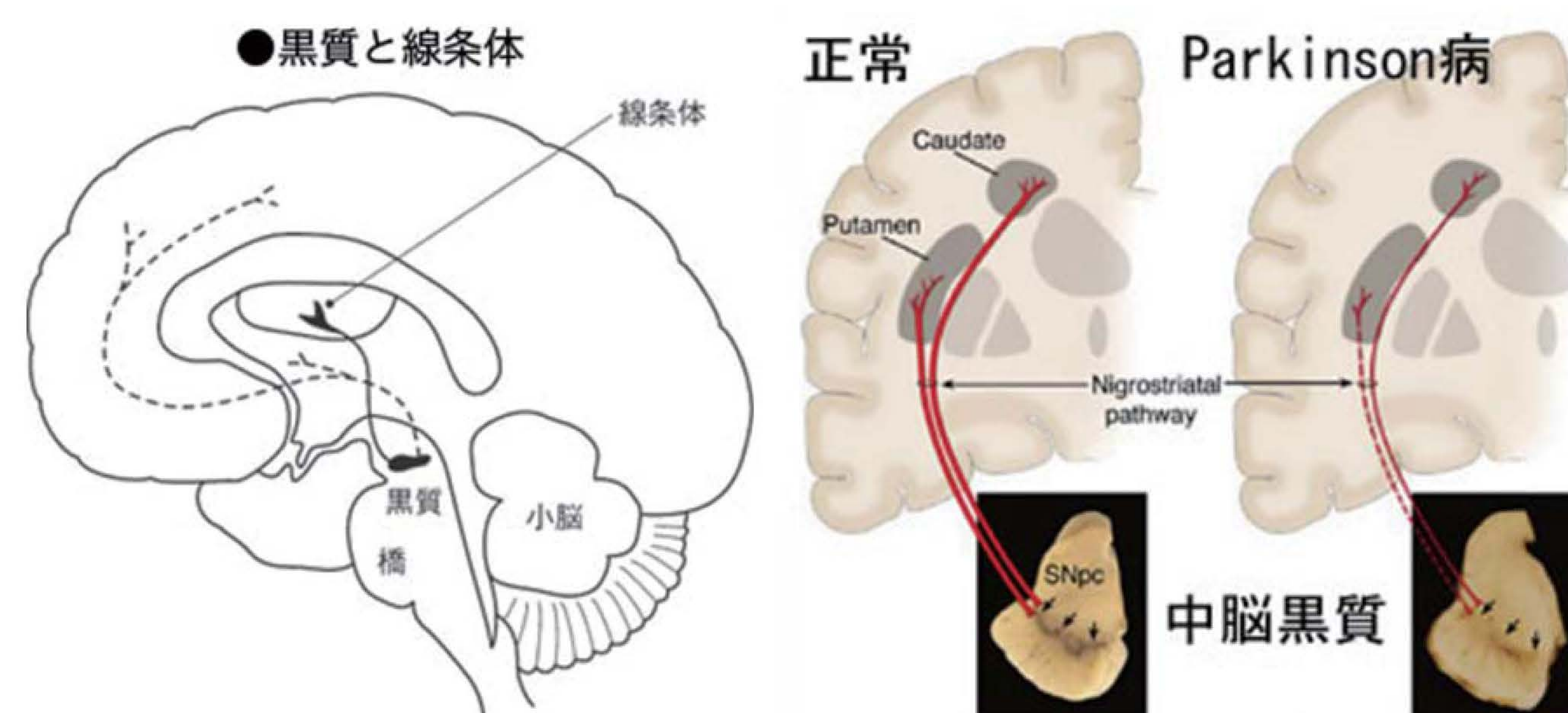
パーキンソン病の症状



(豊倉康夫, ジェイムズ・パーキンソンの人と業績 (診断と治療社))

- ・ 静止時振戦
- ・ 筋固縮
- ・ 無動
- ・ 姿勢反射障害

異常なタンパク質が神経細胞死を引き起こし, 脳機能を障害する

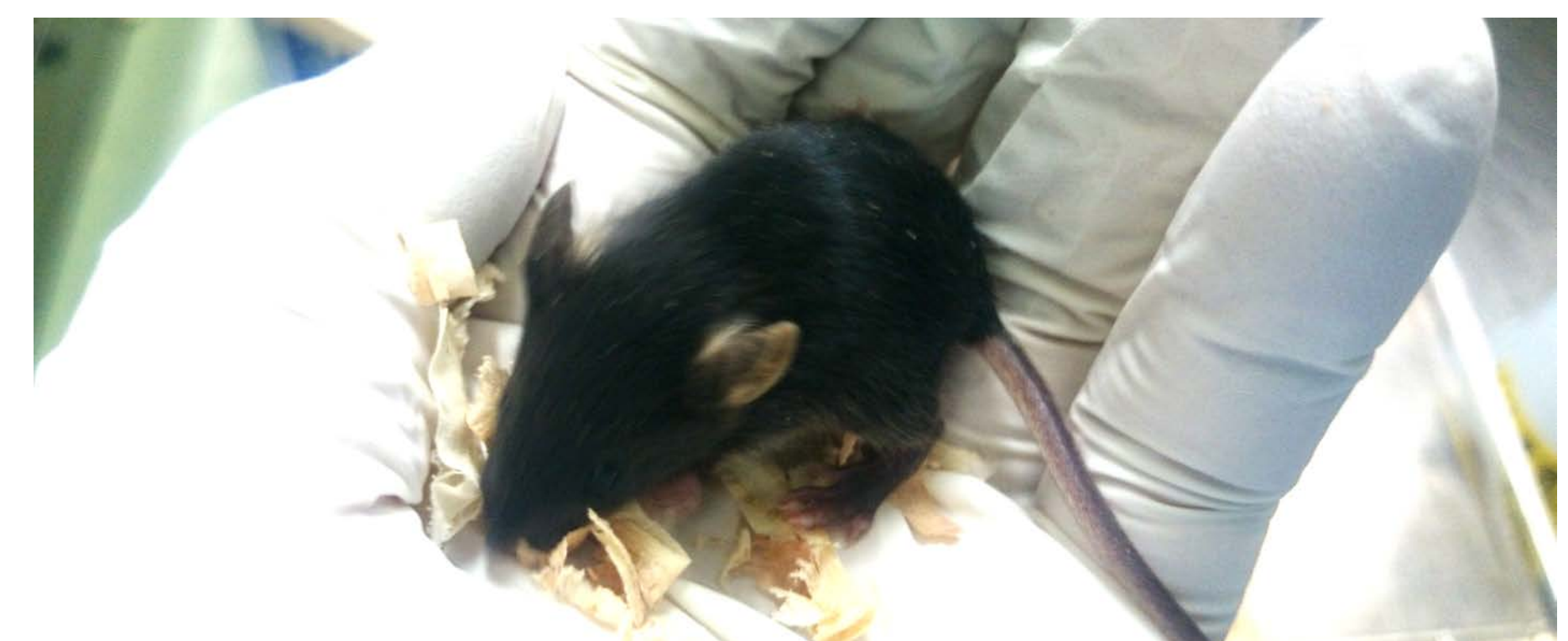


α -シヌクレインの蓄積

パーキンソン病のモデル動物を作って, 病気を解明する

疾患モデル動物の必要性

1. 病態メカニズムの解明
 - ・ ヒトではできない侵襲的介入や遺伝子操作ができる
2. 早期・発症前バイオマーカーの探索
 - ・ 脳・髄液・血液などをいつでも採取できる
 - ・ 神経疾患の早期発見・早期治療が期待される
3. 薬剤の生体内での効果検証
 - ・ 動物で試することができる
 - ・ 新規治療薬の有効性と安全性の確認



・ パーキンソン病の進行を抑えたり、根本的な治療は未だに無い。
・ 病態をよく再現するモデルが無いことが、その克服を困難にしている。

パーキンソン病のマウス

遺伝因子（GBA）を用いたモデルマウス

α-シヌクレイン

α-シヌクレイン BAC Tgマウス

Glucocerebro-sidase(GBA)

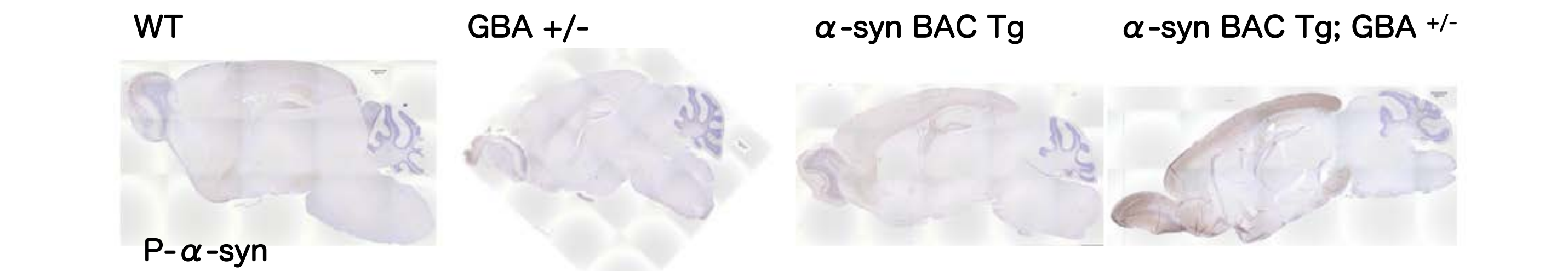
GBA変異マウス

?

“α-シヌクレインとGBAの悪循環”

GBA変異 (=活性低下) αシヌクレイン 蓄積

- ヘテロ変異は**最も強力な孤発性PDのリスク因子**（約5倍）
- 日本人PD患者では**10人に1人**がGBA変異を持つ
- ホモ変異でゴーシェ病発症



α-シヌクレイン脳内伝播モデル

- 多数剖検例の解析から、パーキンソン病の進行と共に、レビー病理がパターンを持って広がる可能性が報告された（**ブランク仮説**）。
- 最近の研究で、α-シヌクレインを脳内に接種すると、神経回路に沿って伝播することが示されている（ブランク仮説が分子病態的に説明できる可能性）。
- 一方で、α-シヌクレインKOマウスでは、この伝播がみられない。

ブランク仮説

パーキンソン病ではα-シヌクレイン病理が脳内に広がっていく

嗅球接種30日後の黒質緻密部

Ipsi_AON P-α-syn Ipsi_piriform cortex

嗅覚伝導路

a, b, c, d, e, f, g, h, i, j, k, l, m, n, o, p, q, r, s, t, u, v, w, x, y, z

線条体接種90日後の黒質緻密部

同側 対側

p-α-syn TH TH

パーキンソン病のメダカ

Medaka Histological Atlas
http://rcshigen.lab.nig.ac.jp/mb_src/medakabook2/index.php

京都大学神経内科メダカライブラリ

メダカもパーキンソン病になる！

- パーキンソン病関連遺伝子に変異を起こしたメダカ
- 運動機能障害
 - 神経細胞死
 - α-シヌクレインの蓄積

➡ 内在性のα-シヌクレインを持っているので、ヒトの病態を比較的忠実に反映することができる

環境因子（酸化ストレス）を用いたモデルマウス

(Zecca L et al., Nat. Rev. Neurosci. 2004)

α-シヌクレイン BAC Tgマウス × IRP2 Tgマウス (鉄の蓄積) 酸化ストレス+

?

Substantia nigra 4-HNE

WT

NSE-IRP2 Tg

(Asano T et al, Nerosci Lett. 2015)

生体内2光子励起イメージング

生きたままのマウスの脳のシナプス、神経回路を観察できる

- 病気の進行や記憶・学習過程で、神経回路が再編成されるシナプス機構を解析
- 頭蓋骨を削るだけなので、炎症反応を伴わず、疾患モデル動物の評価に最適
- 赤外線レーザーを用いるため、深部観察が可能

3D reconstruction of neural circuitry

そもそもなぜメダカなのか？

- 短いライフサイクル
 - 寿命が約2年，生後2-3ヶ月で産卵
 - 進行の遅い疾患研究に向いている
- 飼育が容易
 - 小学生でも飼える（費用も安い！）
- 近交系（遺伝的に均一な系統）が確立
 - 個体差が少なく，研究に適している
- 全ゲノム解析が終了
 - 遺伝学的アプローチが可能

野生型

GBA 欠失体

WT/WT WT/Q178X Q178X/Q178X

PINK1